

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-131169

(43)Date of publication of application : 24.05.1989

(51)Int.Cl.

C07D277/42

A61K 31/425

A61K 31/44

A61K 31/505

C07D213/74

C07D277/82

C07D417/12

C07D417/12

C07D417/12

// C07D239/42

C07D263/48

C07D263/58

(21)Application number : 63-221206

(71)Applicant : BEECHAM GROUP PLC

(22)Date of filing : 03.09.1988

(72)Inventor : HINDLEY RICHARD M

(30)Priority

Priority number : 87 8720825

Priority date : 04.09.1987

Priority country : GB

87 8727987

30.11.1987

GB

88 8802454

04.02.1988

GB

(54) SUBSTITUTED THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME

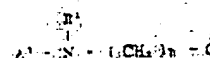
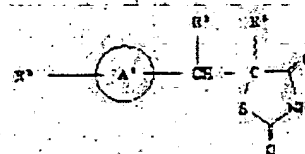
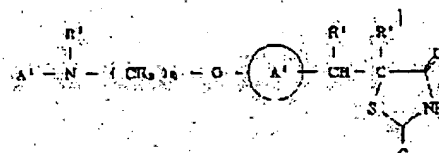
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compd. of formula I [A1 is a (substd.) arom. heterocyclic group; R1 is H, an alkyl, acyl, alalkyl, (substd.) aryl; R2, R3 are each H or together represent a bond; A2 is a benzene ring having substituents within five pieces in total; n is 2 to 6] or its tautomer, its salt and its solvate.

EXAMPLE: 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-benzothiazolyl) amino)ethoxy]benzyl]-2, 4- thazolydinedione..

USE: Useful for the treatment and/or prevention of hyperglycemia and hyperlipemia or the treatment of a hypertension, cardiovascular disease and certain dietic disease.

PROCESS: The compd. of the formula I is obtd. by reacting, for example, a compd. of formula II (Ra is a part which can be converted to formula III) with a suitable reagent which can convert Ra to formula III.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]
[Date of sending the examiner's decision of rejection]
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number]
[Date of registration]
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of extinction of right]

Copyright (C), 1998,2000 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁(J.P.)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-131169

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成1年(1989)5月24日

C 07 D 277/42
A 61 K 31/425
31/44
31/505

ADP
ADN
ADN

7431-4C
7375-4C
7375-4C
7375-4C※

審査請求 未請求 請求項の数 17 (全29頁)

⑮ 発明の名称 新規化合物、その製法及びそれを含む医薬組成物

⑯ 特 願 昭63-221206

⑰ 出 願 昭63(1988)9月3日

優先権主張 ⑱ 1987年9月4日 ⑲ イギリス(GB) ⑳ 8720825

㉑ 1987年11月30日 ㉒ イギリス(GB) ㉓ 8727987

㉔ 1988年2月4日 ㉕ イギリス(GB) ㉖ 8802454

⑳ 発 明 者 リチャード・マーク・ イギリス国、サリ州ゲイティ18・5 エックスキュー、エプ
ヒンドレイ ソン、ユートリーボトムロード、グレートバー、ビーチャ
ムファーマシユーチカルズ(番地なし)

㉗ 出 願 人 ビーチャム・グルー イギリス国、ミドルセックス州、ブレントフォード、グレ
ブ・ビーエルシー ートウエストロード、ビーチャムハウス(番地なし)

㉘ 代 理 人 弁理士 秋沢 政光 外1名

最終頁に続く

明細書の添付(内容に変更なし)

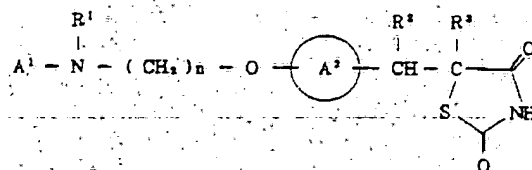
明 細 書

1. 発明の名称

新規化合物、その製法及びそれを含む医薬組成
物

2. 特許請求の範囲

(1) 式(1)



(1)

〔式中 A¹ は置換又は未置換の芳香族複素環式基
を表し；

R¹ は水素原子、アルキル基、アシル基、アル
キル基(式中ブリー部分に置換されていても
又は未置換でもよい)又は置換又は未置換のア
ル基を表し；

R² 及び R³ はそれぞれ水素を表すか又は R² 及
び R³ は一緒になつて結合を表し；

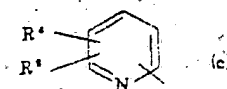
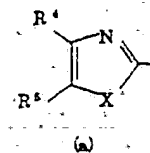
A² は合計で5個以内の置換基を有するベンゼン
環を表し；そして

n は2～6の範囲の整数を表す〕

の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬
上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる
希媒和物。

(2) A¹ は酸素、硫黄又は窒素から選ばれる4個
以内のヘテロ原子を環に含む置換又は未置換の単
環又は縮合環の芳香族複素環式基を表す請求項1
記載の化合物。

(3) A¹ は式(a)、(b)又は(c)

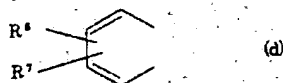


(式中 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又は置換又は未置換のアリール基を表すか又は R^1 及び R^2 がそれぞれ炭素原子に結合しているときには R^1 及び R^2 はそれらが結合している炭素原子と一緒になつてベンゼン環を形成ししかも一緒になつて R^1 及び R^2 により示される各炭素原子は置換されていても又は未置換でもよく；そして式(a)の部分において X は酸素又は硫黄を表す)

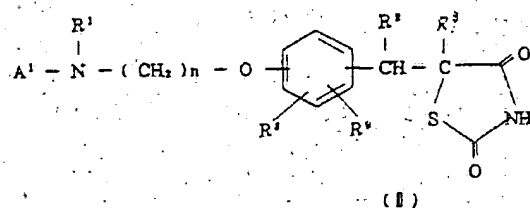
の部分を表す請求項1又は2記載の化合物。

(4) R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して水素、アルキル又は置換又は未置換のフェニル基を表す請求項3記載の化合物。

(5) R^1 及び R^2 は一緒になつて式(d)



(式中 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換又は未置換のアルキル又はアルコキシを表す)



(式中 A^1 , R^1 , R^2 , R^3 及び n は請求項1の式(I)に関して規定した通りであり、 R^4 及び R^5 は請求項7の式(a)に関して規定した通りである)

の請求項1記載の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物。

00 n は2又は3の整数を表す請求項1～9の何れか一つの項記載の化合物。

01 R^1 はメチル基を表す請求項1～10の何れか一つの項記載の化合物。

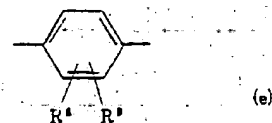
02 5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ベンゾチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル) - 2,4 - チアゾリジンジオン；

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ベン

の部分を表す請求項3記載の化合物。

(6) R^1 及び R^2 はともに水素を表す請求項5記載の化合物。

(7) A^1 は式(e)



(式中 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換又は未置換のアルキル又はアルコキシを表す)

の部分を表す請求項1～6の何れか一つの項記載の化合物。

(8) R^1 及び R^2 はそれぞれ水素を表す請求項7記載の化合物。

(9) 式(II)

ゾチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン；

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ベンゾチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル) - 2,4 - チアゾリジンジオン；

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ベンゾチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン；

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ビリミジニル)アミノ)エトキシ]ベンジル) - 2,4 - チアゾリジンジオン；

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ビリミジニル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン；

5 - (4 - (2 - (N - メチル - N - [2 - (4,5 - ジメチルチアゾリル)])アミノ)エトキシ]ベンジル) - 2,4 - チアゾリジンジオン；

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4,5 - ジメチルチアゾリル)])アミノ)エトキシ]ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン；

5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-チアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン;

5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-チアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン;

5-[4-(2-(N-メチル-N-(2-(4-フエニルチアゾリル)アミノ)エトキシ)ベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン];

5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-(4-フエニルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン];

5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-(4-フエニル-5-メチルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン];

5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-(4-フエニル-5-メチルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン];

5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-(4,5-ジメチルオキサゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン];

5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-(4,5-ジメチルオキサゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン];

5-[4-(2-(2-ピリミジニルアミノ)エトキシ)ベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン];

5-[4-(2-(2-ピリミジニルアミノ)エトキシ)ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン];

5-(4-[2-(N-アセチル-N-(2-ピリミジニル)アミノ)エトキシ]ベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン];

5-(4-(2-(N-(2-ベンゾチアゾリル)-N-ベンジルアミノ)エトキシ)ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン];

5-(4-(2-(N-(2-ベンゾチアゾリル)-N-ベンジルアミノ)エトキシ)ベンジル)-

5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-(4-メチル-5-フエニルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン];

5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-(4-メチル-5-フエニルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン];

5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-(4-メチルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン];

5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-(4-メチルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン];

5-[4-(2-(N-メチル-N-(2-(5-フエニルオキサゾリル)アミノ)エトキシ)ベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン];

5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-(5-フエニルオキサゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン];

2,4-チアゾリジンジオン];

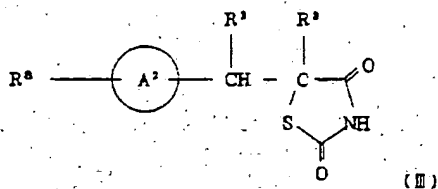
5-(4-[3-(N-メチル-N-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ)プロポキシ]ベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン];

5-(4-[3-(N-メチル-N-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ)プロポキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン];

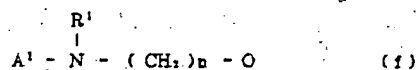
5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン;及び

5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン;又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物。

03 (a)式(III)



〔式中 R^1 , R^2 及び A^2 は式(I)に関して規定した通りであり、そして R^3 は式(f)〕

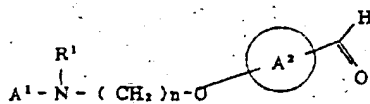


〔式中 R^1 , A^1 及び n は式(I)に関して規定した通りである〕

の部分に転化しうる部分である〕

の化合物と R^3 基部分(f)へ転化しうる適切な試薬とを反応させるか；又は

(b) 式(VII)



希酸和物。

06 高血糖及び／又は高脂血の治療及び／又は予防に用いられる請求項1記載の式(I)の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる希酸和物。

07 高血糖及び／又は高脂血の治療及び／又は予防用の薬剤の製造のための請求項1記載の式(I)の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる希酸和物の用途。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は或る置換チアゾリジンジオン誘導体、このような化合物の製法、このような化合物を含む製薬組成物及び医薬にみけるこのような化合物及び組成物の用途に関する。

〔従来の技術〕

ヨーロッパ特許公開第 0008203, 0139421, 0155845, 0177353, 0193255, 0207581 及び 0208420 号明細書は、チアゾリジンジオン

(式中 R^1 , A^1 , A^2 及び n は式(I)に関して規定した通りである)の化合物と 2,4-チアゾリジンジオンとを反応させるかの何れかを行い；次にもし必要ならば1種以上の下記の任意の工程；

(i) 式(I)の化合物を式(I)の他の化合物に転化する工程；

(ii) 式(I)の化合物の製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる希酸和物を製造する工程

を行うことよりなる式(I)の化合物及び／又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる希酸和物を製造する方法。

08 請求項1記載の式(I)の化合物又はその互変異性体又はその製薬上許容しうる塩又はその製薬上許容しうる希酸和物及びそれに対する製薬上許容しうる担体を含む製薬組成物。

09 活性治療物質として用いられる請求項1記載の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる

誘導体に関しそれは低血糖及び低脂血活性を有すると開示されている。ケム・ファーム・ブル

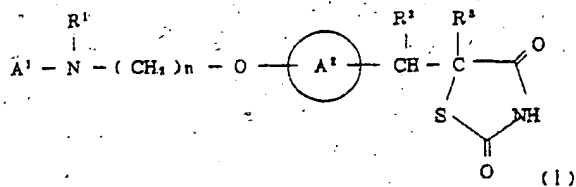
(Chem. Pharm. Bull.) 30 (10) 3580~3600は、又低血糖及び低脂血活性を有する或るチアゾリジンジオン誘導体に関している。

〔発明の概要〕

或る新規な置換チアゾリジンジオン誘導体が改善された血糖低下活性を示しそれ故高血糖の治療及び／又は予防に用いられる可能性がありさらにⅡ型糖尿病の治療に特に用いられることが驚くべきことに見い出された。

これらの化合物は又高脂血、高血圧、心血管疾患及び或る食事障害を含む他の疾患の治療及び／又は予防に用いられる可能性があることが示される。

従つて本発明は式(I)



〔式中 A¹ は置換又は未置換の芳香族複素環式基を表し；

R¹ は水素原子、アルキル基、アシル基、アルキル基（式中アリール部分は置換されていても又は未置換でもよい）又は置換又は未置換のアリール基を表し；

R² 及び R³ はそれぞれ水素を表すか又は R² 及び R³ は一緒になつて結合を表し；

A² は合計で5個以内の置換基を有するベンゼン環を表し；そして

n は2～6の範囲の整数を表す〕

の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物を提供する。

適当な芳香族の複素環式基は酸素、硫黄又は窒

素である炭素原子と一緒になつてベンゼン環を形成ししかも一緒になつて R⁴ 及び R⁵ により示される各炭素原子は置換されていても又は未置換でもよく；そして式(a)の部分において X は酸素又は硫黄を表す。

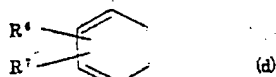
の部分を表す。

適切には A¹ は前述の式(a)の部分を表す。

適切には A¹ は前述の式(b)の部分を表す。

適切には A¹ は前述の式(c)の部分を表す。

一つの置ましい様相において R⁴ 及び R⁵ は一緒になつて式(d)



（式中 R⁴ 及び R⁵ はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換又は未置換のアルキル又はアルコキシを表す）

の部分を表す。

適切には R⁴ 及び R⁵ はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、アルキル又はアルコキシを表す。

素から選ばれた4個以内のヘテロ原子を各環に含む置換又は未置換の単環又は縮合環の芳香族複素環式基を含む。

置ましい芳香族複素環式基は4～7個の環原子、好ましくは5又は6個の環原子を有する置換又は未置換の単環の芳香族複素環式基を含む。

特に芳香族複素環式基は酸素、硫黄又は窒素から選ばれた1、2又は3個のヘテロ原子特に1又は2個のヘテロ原子を含む。

A¹ が5員芳香族複素環式基を表すときその適当な基はチアゾリル及びオキサゾリル特にオキサゾリルを含む。

A¹ が6員芳香族複素環式基を表すときその適当な基はピリジル又はピリミジニルを含む。

適切には R² 及び R³ はそれぞれ水素を表す。

好ましくは A¹ は式(a)、(b)又は(c)

（式中 R⁴ 及び R⁵ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又は置換又は未置換のアリール基を表すか又は R⁴ 及び R⁵ がそれぞれ炭素原子に結合しているときには R⁴ 及び R⁵ はそれらが結合し

置ましくは R⁶ は水素を表す。置ましくは R⁷ は水素を表す。

好ましくは R⁶ 及び R⁷ はともに水素を表す。

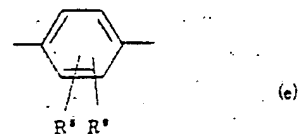
他の置ましい様相において R⁴ 及び R⁵ はそれぞれ独立して水素、アルキル又は置換又は未置換のフェニル基を表しそしてさらに置ましくは R⁴ 及び R⁵ はそれぞれ独立して水素、アルキル又はフェニルを表す。

好ましくは式(a)の部分では R⁴ 及び R⁵ は一緒になつて式(d)の部分を表す。

好ましくは式(b)又は(c)の部分では R⁴ 及び R⁵ はともに水素を表す。

部分 A² に関する適当な置換基はハロゲン、置換又は未置換のアルキル又はアルコキシを含む。

置ましくは A² は式(e)



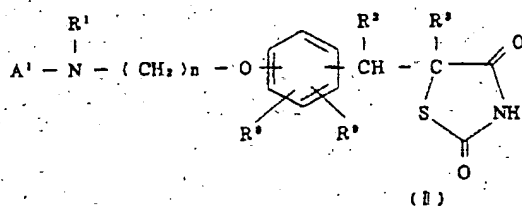
(式中 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換又は未置換のアルキル又はアルコキシを表す)

の部分を表す。

適当には R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、アルキル又はアルコキシを表す。

好ましくは R^1 及び R^2 はそれぞれ水素を表す。望ましくは X は酸素を表す。望ましくは X は硫黄を表す。

一つの好ましい様相において本発明は式(II)



(式中 A^1 , R^1 , R^2 , R^3 及び n は式(I)に関して規定した通りでありそして R^1 及び R^2 は式(c)に関して規定した通りである)

の式(I)の範囲内に全部入る一群の化合物又はそ

そして前記の2個の置換基により示されるアリール基の炭素原子はそれ自体置換されていても又は未置換でもよい)。

本明細書で用いられるとき用語「アリール」はハロゲン、アルキル、フェニル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ又はアルキルカルボニル基から選ばれた5個以内好ましくは3個以内の基により任意に置換されていてもよいフェニル及びナフチルを含む。

本明細書で用いられるとき用語「ハロゲン」は弗素、塩素、臭素及びイオ素；好ましくは塩素に関する。

本明細書で用いられるとき用語「アルキル」及び「アルコキシ」は12個以内の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖の炭素鎖を有する基に関する。

適当なアルキル基は $C_1 \sim 12$ アルキル基特に $C_1 \sim 4$ アルキル基例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソ-プロピル、 n -ブチル、イソ-ブチル

の互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる結晶和物を提供する。

適当には、 n は2、3又は4多くは2又は3として特に2の整数を表す。

適当には R^1 は水素、アルキル、ナジル特にアセチル又はベンジルを表す。

好ましくは R^1 はメチル基を表す。

前述の如く式(I)の化合物は数種の互変異性体の一つとして存在でき、そのすべては本発明に包含される。本発明は個々の異性体でも又は異性体の混合物でも、式(I)の化合物の異性体及びその製薬上許容しうる塩(その任意の立体異性体を含む)のすべてを包含することは理解されるだろう。

任意の複素環式基について適当な置換基は以下の基よりなる群から選ばれた4個以内の置換基を含む。アルキル、アルコキシ、アリール及びハロゲン又はそれらが結合している炭素原子と一緒になつて隣接する炭素原子上の任意の2個の置換基(アリール基好ましくはベンゼン環を形成し

又は叔三級ブチル基である。

任意のアルキル基に関する適当な置換基は用語「アリール」に関して上述したものを含む。

適当な製薬上許容しうる塩はチアゾリジンジオン部分の塩そして適切ならばカルボキシ基の塩を含む。

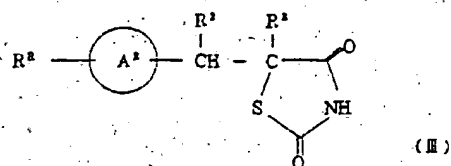
チアゾリジン^特ジオン部分の適当な製薬上許容しうる塩は金属塩特にアルカリ金属塩例えばリチウム、ナトリウム及びカリウム塩を含む。

カルボキシ基の適当な製薬上許容しうる塩は金属塩例えばアルミニウム、アルカリ金属塩例えばナトリウム又はカリウム、アルカリ土類金属塩例えばカルシウム又はマグネシウム及びアンモニウム又は置換アンモニウム塩例えば低級アルキルアミン例えばトリエチルアミン、ヒドロキシアルキルアミン例えば2-ヒドロキシエチルアミン、ビス-(2-ヒドロキシエチル)-アミン又はトリ-(2-ヒドロキシエチル)-アミン、シクロアルキルアミン例えばピシクロヘキシルアミンなどのもの、又はプロカイン、ジベンジルピペリジン、

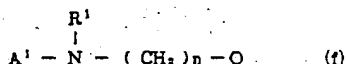
N-ベンジル-β-フェネチルアミン、デヒドロアビエチルアミン、N、N'-ビスデヒドロアビエチルアミン、グルカミン、N-メチルグルカミン又はピリジン型例えばピリジン、コリジン又はキノリンの塩基とのものを含む。

—適当な製薬上許容しうる溶媒和物は水和物を含む。

他の様相において本発明は又式(II)



(式中R²、R³及びA²は式(I)に関して規定した通りでありR⁴は式(I))



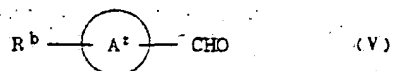
(式中R¹、A¹及びnは式(I)に関して規定した通りである)

の部分に転化できる部分である)

適当な脱離基R^xはハロゲン原子好ましくは塩素又は臭素原子又はチオアルキル基例えばチオメチル基を含む。

式(II)の化合物と適切な試薬との間の反応は式(II)の特別な化合物及び選ばれた試薬に適した条件下で行うことができ、従つて例えば式(II)(式中R⁴はR¹HN-(CH₂)_n-O-を表す)の化合物と式(N)の化合物との間の上述の反応は0-60℃の範囲の温度で任意の適切な溶媒例えばテトラヒドロフラン中で行うことができる。

式(II)の化合物は式(V)



(式中A²は式(I)の化合物に関して規定した通りでありR^bは部分R^a又は部分R^bに転化できる部分である)

の化合物から、式(V)の化合物と2,4-チアゾリジンジオンとを反応させ、そして次にもし必要ならば1種以上の下記の任意の工程：

の化合物とR^aを該部分(f)に転化できる適切な試薬とを反応させ、次にもし必要ならば1種以上の下記の任意の工程：

(I) 式(I)の化合物を式(I)の他の化合物に転化する工程；

(II) 式(I)の化合物の製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物

を行うことによりなる式(I)の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる水和物を製造する方法を提供する。

通常にはR^aはR¹HN-(CH₂)_n-O- (式中R¹及びnは式(I)に関して規定した通りである)を表す。

通常にはR^aがR¹HN-(CH₂)_n-O-のときR^aを部分(f)へ転化できる適切な試薬は式(N)



(式中A¹は式(I)に関して規定した通りでありR^xは脱離基を表す)

の化合物である。

(I) 式(II)(式中R²及びR³が一掃になつて結合を表す)の化合物を式(II)(式中R⁴及びR⁴はそれぞれ水素を表す)の化合物に還元する工程；

(II) 部分R^bを部分R^aへ転化する工程

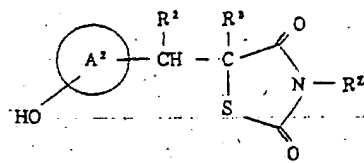
を行うことにより製造される。

式(V)の化合物と2,4-チアゾリジンジオンとの間の反応はもち論式(V)の化合物の性質に適した条件下で行われ、一般に反応は溶媒例えばトルエン中で通常には高温例えば溶媒の沸点温度でそして好ましくは適当な触媒例えばピペリジニウムアセテート又はベンゾニートの存在下で行われる。望ましくは式(V)の化合物と2,4-チアゾリジンジオンとの反応において反応中に生成する水は例えばダイレン・アンド・スターク装置により反応混合物から除去される。

R^aがR¹HN-(CH₂)_n-O-を表すときR^bに関する適当な基はヒドロキシル基である。

部分R^bは任意の適当な手段により部分R^aに転換でき例えばR^bがヒドロキシル基を有しR^a

が $R^1HN(CH_2)_n-O-$ を表すとき適切な転化は式 (VA) である。



(VA)

(式中 R^1 , R^3 及び A^2 は式 (I) に関して規定した通りであり R^2 は水素又は窒素保護基である) の化合物を式 (VI)



(式中 R^1 及び n は式 (I) に関して規定した通りであり R^2 は水素又は窒素保護基である) の化合物により適当なカップリング剤の存在下カップリングし; そして次にもし必要ならば1種以上の下記の前記の工程:

(1) 式 (III) (式中 R^1 及び R^2 は一様になつて結合を表す) の化合物を式 (III) (式中 R^1 及び R^2 はそれぞれ水素を表す) の化合物に還元する工程;

オンと反応させ次にもし必要ならば任意の保護基を除去することである。

好ましくは R^{11} はベンジルオキシ基を表す。

式 (VI) の化合物及び 2,4-チアゾリジンジオンの反応の適当な条件では式 (V) の化合物及び 2,4-チアゾリジンジオン間の反応に関して前述したものである。

式 (N), (VI) 及び (VII) の化合物は周知の化合物であるか又は周知の化合物を製造するのに用いられるのと同様な方法を用いて製造されるかの何れかである。

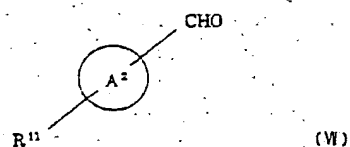
任意の前記の反応における適当な保護基は当業者が従来用いているものである。従つて例えば適当な窒素保護基はベンジル基又はベンジルオキシカルボニル基でありそして適当なヒドロキシル保護基はベンジル基である。

このような保護基の形成及び除去は保護される分子に適切な従来の方法である。従つて例えば R がベンジルオキシ基を表すときこのような基は式 (VII) (式中 R^{11} はヒドロキシル基である) の適切な

(II) 任意の窒素保護基を除去する工程を行うことにより行われる。

式 (VA) 及び (VI) の化合物間のカップリング反応の適当なカップリング剤はジエチルアゾジカルボキシレート及びトリフェニルホスフィンにより提供される。カップリング反応は低温度〜中程度の温度で任意の適当な溶媒中で例えば 0〜60℃の範囲の温度でテトラヒドロフラン中で行うことができる。

式 (VA) の化合物の製造の一つの例は特別な式 (VI)

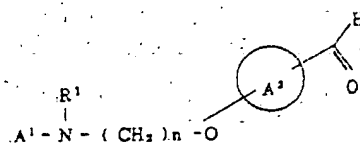


(VII)

(式中 A^2 は式 (I) に関して規定した通りであり R^{11} はヒドロキシル基又は保護されたヒドロキシル基を表す)

の式 (V) 内に入る化合物を 2,4-チアゾリジンジオン化合物をベンジルハライド例えばベンジルブromideにより処理し次に必要ならばベンジル基を塩和なエーテル開裂試薬例えばトリメチルシリルエーテルを用いて好都合に除去することにより製造できる。

式 (I) の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物又は式 (VII)



(VIII)

(式中 R^1 , A^1 , A^2 及び n は式 (I) に関して規定した通りである)

の化合物と 2,4-チアゾリジンジオンとを反応させ; 次にもし必要ならば1種以上の下記の前記の工程:

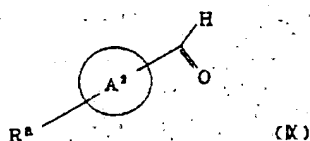
(1) 式 (I) の化合物を式 (I) の他の化合物に転化する工程;

(II) 式(I)の化合物の製法上許容しうる塩及び／又はその製法上許容しうる希酸和物を製造する工程

を行うことにより製造できる。

式(VI)及び2,4-チアゾリジンジオン間の反応は適当には式(V)の化合物及び2,4-チアゾリジンジオン間の反応に用いられるのと同様な条件下で行うことができる。

式(VI)の化合物は式(K)



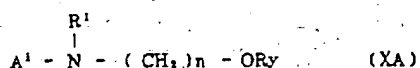
(式中 A² は式(I)に関して規定した通りであり R² は式(II)に関して規定した通りである)の化合物と R² を前記の部分(ii)に転化できる適切な試薬とを反応させることにより製造される。

R² の適当な基は式(II)の化合物に関して前述したものを含む。従つて R² は前記の

る。

式(K)の化合物において R² はヒドロキシル基を表すことができる。

式(K)の化合物において R² がヒドロキシル基を表すとき特に適切な試薬は前述の式(X)の化合物又は式(XA)



(式中 A¹, R¹ 及び n は式(X)に関して規定した通りであり R² はトシルート又はメンレート基を表す)

の化合物である。

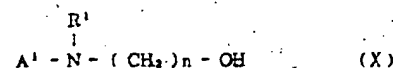
式(K) (式中 R² はヒドロキシル基である)の化合物及び前述の式(X)の試薬間の反応は適当には非プロトン性希酸例えばテトラヒドロフラン中で低温から中程度の温度例えば外界温度で好ましくはカップリング剤例えばトリフェニルホスフィン及びジエチルアゾジカルゲンレートにより提供されるものの存在下で行うことができる。

式(K) (式中 R² はヒドロキシル基である)の

R¹HN-(CH₂)ₙ-O-を表し従つて式(K)の適切な化合物は前記の式(N)の試薬と反応して式(W)の必要な化合物を提供することができる。

式(K)の化合物及び適切な試薬間の反応に関する適当な反応条件は前記の適切な試薬による化合物(II)の製造に関して前述したものを含むことができる。

好ましくは式(K)の化合物について R² は脱離基特に弗素原子を表す。R² が脱離基好ましくは弗素原子を表すとき特別に適切な試薬は式(X)



(式中 R¹, A¹ 及び n は式(I)に関して規定した通りである)

の化合物である。

式(K)及び(X)の化合物間の反応は任意の適切な条件例えば希酸例えばジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド中で高温度例えば 100 ~ 150 °C の範囲で適当には塩基例えば水素化ナトリウム又は炭酸カリウムの存在下で行うことができる。

化合物及び前述の式(XA)の試薬間の反応は非プロトン性希酸例えばジメチルホルムアミド中で低温度から高温度例えば 50 °C ~ 120 °C の範囲で好ましくは塩基例えば水素化ナトリウムの存在下で行うことができる。

式(XA)の化合物は希酸例えばピリジン中でトシルハライド又はメンシルハライドの何れかとの反応により式(X)の対応する化合物から製造できる。

式(K)の化合物は周知の化合物であるか又は周知の化合物を製造するのに用いられるのと同じ方法により製造される化合物であり例えば4-フルオロベンズアルデヒド及び4-ヒドロキシベンズアルデヒドは周知の市販の化合物である。

式(X)の試薬は前述の式(N)の化合物と前述の式(VI)の化合物とを反応させ次にもし必要ならば適切な従来の条件を用いて任意の置換基を除きすることにより製造できる。

式(N)及び(VI)の化合物間の反応は任意の適当な条件例えば希酸例えば非プロトン性希酸例えばテトラヒドロフラン中で低温度から中程度の温度

例えば0～60℃の範囲の温度で行われる。

要ましくはR¹が水素を表すとき反応は溶媒として式(I)の化合物を用い低温度から高温度で適当には高温度例えば100～170℃の範囲で行われる。

式(I)の化合物を式(II)の他の化合物に転化する方法は下記の転化を含む。

(a) 式(I) (式中R²及びR³が一括になつて結合を表す)の化合物を式(I) (式中R²及びR³がそれぞれ水素を表す)の化合物へ還元する方法、及び

(b) 一つの基R¹を他の基R¹へ転化する方法。

式(I)の化合物の式(I)の他の化合物への転化は任意の適切な従来のやり方を用いて行うことができる。

前述の転化(a)の適当な還元方法は接触還元又は金属/溶媒還元系の使用を含む。

接触還元で用いられる適当な触媒は炭素上パラジウム触媒好ましくは木炭上10%パラジウム触媒であり還元は溶媒例えばジオキサン中で適当には

より保護されうことは理解されるだろう。

適切ならば式(I)の化合物の異性体及びその製薬上許容しうる塩は従来の化学的方法を用いて個々の異性体として製造できる。

前述のように本発明の化合物は有用な治療的性質を有するものとして示される。

従つて本発明は活性治療物質として用いられる式(I)の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物を提供する。

従つて本発明は高血糖の治療及び／又は予防に用いられる式(I)の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物を提供する。

他の様相において本発明は又高脂血の治療及び／又は予防に用いられる式(I)の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物を提供する。

前述したように本発明は又高血圧、心血管疾患

外界温度で行われる。

適当な金属/溶媒還元系はメタノール中のマグネシウムを含む。

式(II) (式中R²及びR³が一括になつて結合を表す)の化合物の式(II) (式中R²及びR³はそれぞれ水素を表す)の化合物への前述の還元は式(I)の化合物の転化(a)において前述したのと同様な条件下で行うことができる。

前述の転化(b)において一つの基R¹の他の基R¹への適当な転化は基R¹ (水素を表す)の基R¹ (アシル基を表す)への転化を含む。

式(I) (式中R¹は水素を表す)の化合物の式(I) (式中R¹はアシルを表す)の化合物への転化は任意の適切な従来のアシル化法を用いて例えば式(I)の適切に保護された化合物をアシル化剤により処理することにより行うことができる。例えば無水酢酸は式(I) (式中R¹はアセチルである)の化合物を製造するのに用いられる。

前述の転化(a)及び(b)において式(I)の化合物の任意の反応性基は必要ならば従来の化学的方法に

及び或る食事障害の治療に用いられる式(I)の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物を提供する。

式(I)の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物はそれ自体投与されるか又は好ましくは製薬上許容しうる担体をも含む製薬組成物として投与できる。

従つて本発明は又一般式(I)の化合物又はその互変異性体又はその製薬上許容しうる塩又はその製薬上許容しうる溶媒和物及びそれに対する製薬上許容しうる担体を含む製薬組成物を提供する。

本明細書で用いるとき用語「製薬上許容しうる」とはヒト及び動物の両方の用途のための化合物、組成物及び成分を包含し例えば用語「製薬上許容しうる塩」は動物薬として許容しうる塩を含む。

組成物はもし所望ならば使用のための手書き又は印刷された能書を付したパックの形である。

通常、本発明の製薬組成物は経口投与用に適合

されようが他の経路例えば注射及び経皮吸収による投与用の組成物も又考えられる。

経口投与用の特に適した組成物は単位投与の形例えば錠剤及びカプセルである。他の固定した単位投与の形例えばパッチで提供される粉末も又用いられる。

従来の製薬上の実地に従つて担体は希釈剤、充填剤、崩壊剤、^{溶媒剤}、着色剤、香料又は他の従来の添加物を含むことができる。

代表的な担体は例えば微結晶セルロース、澱粉、ナトリウム澱粉グリコラート、ポリビニルピロリドン、ポリビニルポリピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムラウリルサルフェート又は砂糖を含む。

最も適当には組成物は単位投与の形で処方されよう。このような単位投与物は通常、0.1～1000 ㎎さらに通常0.5～500 ㎎さらに特に0.1～250 ㎎の範囲の量の活性成分を含むだろう。

本発明は又ヒト又はヒト以外の哺乳動物における高血糖の治療及び／又は予防の方法を提供し、

投与物で摂取されて70 ㎏の成人に対する1日当りの全投与量は一般に0.1～6000 ㎎さらに普通には約1～1500 ㎎の範囲であろう。

高血糖のヒト以外の哺乳動物特にイヌの治療及び／又は予防において活性成分は経口で通常1日1～2回でそして約0.025 ㎎/㎏～25 ㎎/㎏例えば0.1 ㎎/㎏～20 ㎎/㎏の範囲の量で投与できる。同様な投与のやり方はヒト以外の哺乳動物の治療及び／又は予防に適している。

高血圧、心血管疾患及び食事障害の治療用の投与のやり方は一般に高血糖に関して前述したものであろう。

他の態様において本発明は高血糖の治療及び／又は予防用の薬剤を製造するための式(1)の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容する溶媒和物の用途を提供する。

本発明は又高脂血、高血圧、心血管疾患又は或る食事障害の治療及び／又は予防用の薬剤の製造のための式(1)の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製

それはその必要がある高血糖のヒト又はヒト以外の哺乳動物に有効且非毒性の量の一般式(1)の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物を投与することよりなる。

本発明はさらにヒト又はヒト以外の哺乳動物における高脂血の治療法を提供し、それはその必要がある高脂血のヒト又はヒト以外の哺乳動物に有効且非毒性の量の式(1)の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物を投与することよりなる。

好都合には活性成分は前述の製薬組成物として投与されそしてそれは本発明の特別な態様を形成する。

高血糖のヒトの治療及び／又は予防及び／又は高脂血のヒトの治療及び／又は予防において一般式(1)の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物は1日当り1～6回前述のような

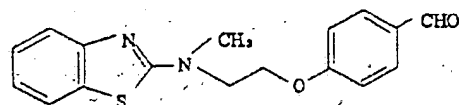
製薬上許容しうる溶媒和物の用途を提供する。

〔実施例〕

下記の参考例及び実施例は本発明を説明するがそれを決して制限するものではない。

参考例 1

4-[2-(N-メチル-N-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド



無水炭酸カリウム(2 g)を含むジメチルスルホキシド(50 ml)中の4-フルオロベンズアルデヒド(1.5 g)及び2-[N-メチル-N-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ]エタノール(2.4 g)の混合物を24時間100℃で撹拌した。混合物を空温に冷却し水(300 ml)に加えた。水溶液をジエチルエーテル(2×300 ml)により抽出した。有機抽出物を塩水(1×300 ml)により洗い乾燥

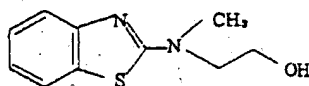
(MgSO_4) し伊過し蒸発乾固した。表題化合物がジクロロメタン中1当メタノールのシリカゲルのクロマトグラフィ後ワックス状の固体として得られた。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3)

3.2 (3H, s); 3.8 (2H, t); 4.2 (2H, t); 6.8-7.8 (8H, コンプレックス); 9.8 (1H, s).

参考例 2

2-〔N-メチル-N-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ〕エタノール



2-クロロベンゾチアゾール (8.5 g) 及び 2-メチルアミノエタノール (20 ml) の混合物を18時間シールしたガラス張りのステンレス鋼反応器中で加圧下120℃で加熱した。冷却後油を水 (100 ml) に加えジクロロメタン (2 × 100 ml) により抽出し有機抽出物を乾燥 (MgSO_4) し伊過

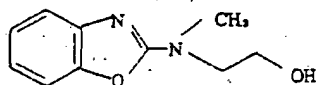
ジエチルアゾジカルボキシレート (9.0 g) の溶液を滴下した。溶液を室温で1晩撹拌し次に溶媒を減圧下除去した。残渣をジニチルエーテル (300 ml) に溶解し伊過しエーテル溶液を希水酸化ナトリウム溶液 (200 ml)、飽和塩水 (200 ml) により洗い乾燥 (MgSO_4) し伊過し溶媒を蒸発させた。表題化合物 (mp 97~98℃) をジクロロメタンにより溶融するシリカゲルのクロマトグラフィ後得た。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3)

2.30 (3H, s); 3.85 (2H, t); 4.30 (2H, t); 6.80-7.85 (8H, コンプレックス); 9.85 (1H, s).

参考例 4

2-〔N-メチル-N-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ〕エタノール



乾燥テトラヒドロフラン (50 ml) 中の2-クロ

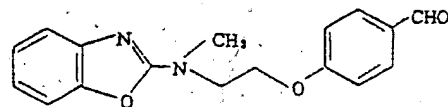
ロメタン中2当メタノール中のシリカゲルのクロマトグラフィに残存油をかけてさらに精製することなく参考例1に用いた表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3)

3.1-5 (3H, s); 3.4-4.0 (4H, m); 4.7 (1H, ブロード s, D_2O との交換); 6.8-7.6 (4H, コンプレックス).

参考例 3

4-〔2-(N-メチル-N-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ)エトキシ〕ベンズアルデヒド



乾燥テトラヒドロフラン (150 ml) 中の2-〔N-メチル-N-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ〕エタノール (9.6 g)、トリフェニルホスフィン (13.1 g) 及び4-ヒドロキシベンズアルデヒド (6.1 g) の溶液に室温で撹拌しつつ窒素の雰囲気下乾燥テトラヒドロフラン (30 ml) 中の

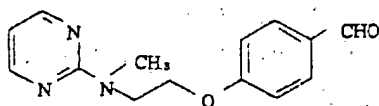
ベンゾキサゾール (15.4 g) の溶液を大気中の水分から保護ししかも撹拌しつつ乾燥テトラヒドロフラン (100 ml) 中の2-メチルアミノエタノール (15.0 g) の水冷溶液に滴下した。混合物を1時間0℃で撹拌し放置して室温に加熱しそしてさらに2時間撹拌した。溶媒を減圧下除去し生成物を酢酸エチル (200 ml) に溶解し塩水 (2 × 150 ml) により洗った。有機層を乾燥 (MgSO_4) し伊過し溶媒を蒸発した。ジクロロメタン中のシリカゲルのクロマトグラフィに残渣をかけて表題化合物 (mp 62~63℃) が得られそれをさらに精製することなく参考例3に用いた。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3)

3.12 (3H, s); 3.4-4.0 (4H, m); 4.7 (1H, s, D_2O と交換); 6.8-7.4 (4H, コンプレックス).

参考例 5

4-〔2-(N-メチル-N-(2-ピリミジニル)アミノ)エトキシ〕ベンズアルデヒド



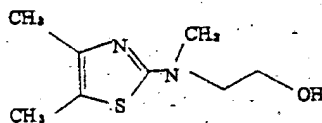
無水炭酸カリウム (15 g) を含む乾燥ジメチルホルムアミド (50 ml) 中の 4-ベンゾイルベンズアルデヒド (12 ml) 及び 2-[N-メチル-N-(2-ピリミジニル)アミノ]エタノール (10.05 g) の混合物を 6 時間 120 °C で撹拌した。混合物を室温に冷却し水 (200 ml) に加えた。水相液を酢酸エチル (2 × 300 ml) により抽出し有機抽出物を塩水により洗い乾燥 (MgSO₄) し蒸発させた。表題化合物をジクロロメタン中 2-メタノール中のシリカゲルクロマトグラフィ後油として得た。

¹H NMR δ (CDCl₃)

3.3 (3H, s); 3.8-4.4 (4H, コンプレックス); 6.5 (1H, t); 7.0 (2H, d); 7.8 (2H, d); 8.3 (2H, d); 9.9 (1H, s).

参考例 6

2-[N-メチル-N-(2-ピリミジニル)ア



ピリジン (100 ml) 中の 2-クロロ-4,5-ジメチルチアゾール (13.2 g) 及び 2-メチルアミノエタノール (40 ml) の溶液を 20 時間還流下煮沸した。冷却後油を氷 (300 ml) に加え酢酸エチル (3 × 200 ml) により抽出した。有機抽出物を塩水 (2 × 200 ml) により洗い乾燥 (MgSO₄) し伊過し蒸発乾燥して表題化合物が得られそれをさらに精製することなく参考例 14 で用いた。

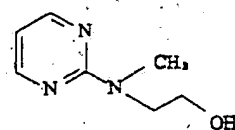
¹H NMR δ (CDCl₃)

2.15 (3H, s); 2.20 (3H, s); 3.1 (3H, s); 3.4-3.9 (4H, m); 5.25 (1H, ブロード s, D₂O と交換)。

参考例 8

2-[N-メチル-N-(2-チアゾリル)アミノ]エタノール

ミノ]エタノール



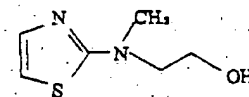
乾燥テトラヒドロフラン (100 ml) 中の 2-クロロピリミジン (10 g) 及び 2-メチルアミノエタノールの混合物を 3 時間還流下煮沸した。溶液を冷却し水 (200 ml) を加え混合物をジクロロメタンにより抽出し有機抽出物を乾燥 (MgSO₄) し伊過し蒸発乾燥した。残存した油をさらに精製することなく参考例 5 で用いた。

¹H NMR δ (CDCl₃)

3.2 (3H, s); 3.5-3.9 (4H, m); 4.6 (1H, s, D₂O と交換); 6.4 (1H, t); 8.2 (2H, d).

参考例 7

2-[N-メチル-N-(2-[4,5-ジメチルチアゾリル)アミノ]エタノール



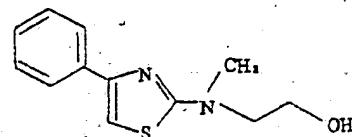
表題化合物を参考例 7 に記載されたそれと同様なやり方により 2-プロモチアゾール (15 g) 及び 2-メチルアミノエタノール (45 ml) から油として得た。

¹H NMR δ (CDCl₃)

3.1 (3H, s); 3.4-3.9 (4H, m); 4.8 (1H, ブロード s, D₂O との交換); 6.4 (1H, d); 7.0 (1H, d).

参考例 9

2-[N-メチル-N-(2-(4-フェニルチアゾリル)アミノ]エタノール



表題化合物を参考例 7 に記載されたのと同様なやり方により 2-クロロ-4-フェニルチアゾール

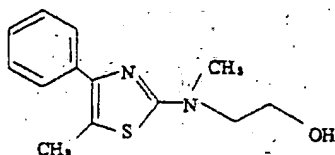
ル (13.5 g) 及び 2-メチルアミノエタノール (40 ml) から油として製造した。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3)

3.15 (3H, s); 3.6-4.0 (4H, m); 4.6 (1H, ブロード s, D_2O と交換); 6.7 (1H, s); 7.2-7.9 (5H, コンプレックス)。

参考例 10

2-[N-メチル-N-(2-フェニル-5-メチルチアゾリル)アミノ]エタノール

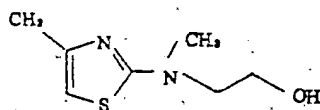


表題化合物を参考例 7 に記載したのと同様なやり方により 2-クロロ-4-フェニル-5-メチルチアゾール (18.9 g) 及び 2-メチルアミノエタノール (50 ml) から油として製造した。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3)

2.38 (3H, s); 3.0 (3H, s); 3.45-3.85 (4H, m)

ゾリル)アミノ]エタノール



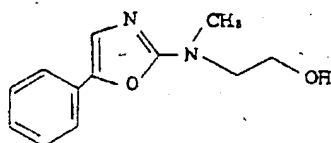
表題化合物を参考例 7 に記載したのと同様なやり方により製造しそしてさらに精製することなく次の段階に用いた。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3)

2.25 (3H, s); 3.1 (3H, s); 3.55-3.95 (4H, m); 4.9 (1H, ブロード s, D_2O と交換); 6.1 (1H, s)。

参考例 13

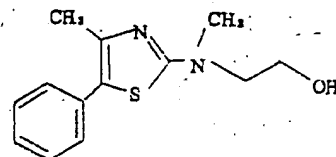
2-[N-メチル-N-[2-(5-フェニルオキサゾリル)アミノ]エタノール



5.1 (1H, ブロード s, D_2O と交換); 7.1-7.7 (5H, コンプレックス)。

参考例 11

2-[N-メチル-N-(2-(4-メチル-5-フェニルチアゾリル)アミノ]エタノール



表題化合物を参考例 7 に記載したのと同様なやり方により 2-クロロ-4-メチル-5-フェニルチアゾール (14.8 g) 及び 2-メチルアミノエタノール (40 ml) から油として得た。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3)

2.35 (3H, s); 3.1 (3H, s); 3.5-4.0 (4H, m); 5.1 (1H, ブロード s, D_2O と交換); 7.1-7.5 (5H, コンプレックス)。

参考例 12

2-[N-メチル-N-(2-(4-メチルチア

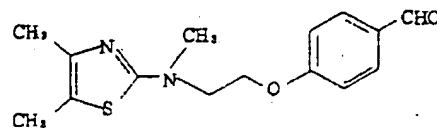
2-クロロ-5-フェニルオキサゾール (8.3 g) 及び 2-メチルアミノエタノール (30 ml) の溶液を 10 分間 50℃ で攪拌した。冷却後油を水 (250 ml) に加え酢酸エチル (2 × 150 ml) により抽出した。有機抽出物を塩水 (2 × 100 ml) により洗い乾燥 (MgSO_4) し、濾過し蒸発乾固して表題化合物 (mp 73~75℃) を得た。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3)

3.2 (3H, s); 3.6 (2H, t); 3.85 (2H, t); 3.9 (1H, ブロード s, D_2O との交換); 7.0 (1H, s); 7.2-7.55 (5H, コンプレックス)。

参考例 14

4-[2-(N-メチル-N-(2-(4,5-ジメチルチアゾリル)アミノ)エトキシ)]ベンズアルデヒド



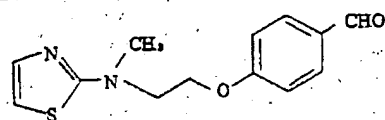
表題化合物を参考例5に記載したのと同様なやり方により2-[N-メチル-N-(2-(4,5-ジメチルチアゾリル))アミノ]エタノール(13.2g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(23.1g)から製造した。

^1H NMR δ (CDCl_3)

2.15 (3H, s); 2.2 (3H, s); 3.18 (3H, s); 3.8 (2H, t); 4.3 (2H, t); 7.0 (2H, d); 7.8 (2H, d); 10.0 (1H, s).

参考例 15

4-[2-(N-メチル-N-(2-チアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド

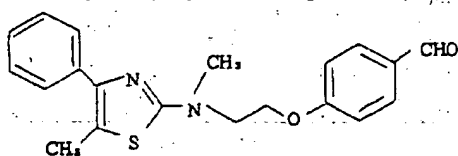


表題化合物を参考例5に記載したのと同様な方法により2-[N-メチル-N-(2-チアゾリル)アミノ]エタノール(10.7g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(15.9g)から製造した。

6.7 (1H, s); 6.95-7.9 (9H, コンプレックス); 9.9 (1H, s).

参考例 17

4-[2-(N-メチル-N-(2-(4-フェニル-5-メチルチアゾリル)アミノ)エトキシ)]ベンズアルデヒド



表題化合物を参考例5に記載したのと同様なやり方により2-[N-メチル-N-(2-(4-フェニル-5-メチルチアゾリル)アミノ)エタノール(13g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(9.8g)から製造した。

^1H NMR δ (CDCl_3)

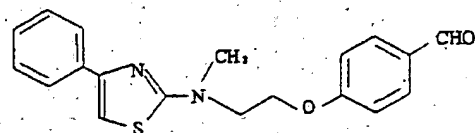
2.35 (3H, s); 3.1 (3H, s); 3.8 (2H, t); 4.2 (2H, t); 6.85-7.8 (9H, コンプレックス); 9.85 (1H, s).

^1H NMR δ (CDCl_3)

3.15 (3H, s); 3.9 (2H, t); 4.4 (2H, t); 6.5 (1H, d); 7.0 (2H, d); 7.15 (1H, d); 7.8 (2H, d); 9.9 (1H, s).

参考例 16

4-[2-(N-メチル-N-(2-(4-フェニル-5-メチルチアゾリル)アミノ)エトキシ)]ベンズアルデヒド



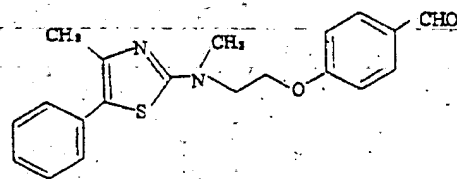
表題化合物を参考例5に記載したのと同様な方法により2-[N-メチル-N-(2-(4-フェニル-5-メチルチアゾリル)アミノ)エタノール(16.1g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(17.4g)から製造した。

^1H NMR (CDCl_3)

3.2 (3H, s); 3.95 (2H, t); 4.5 (2H, t);

参考例 18

4-[2-(N-メチル-N-(2-(4-メチル-5-フェニルチアゾリル)アミノ)エトキシ)]ベンズアルデヒド



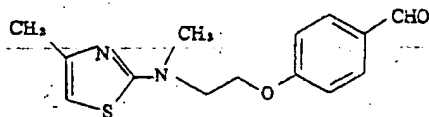
表題化合物を参考例5に記載したのと同様なやり方により2-[N-メチル-N-(2-(4-メチル-5-フェニルチアゾリル)アミノ)エタノール(13g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(13g)から製造した。

^1H NMR δ (CDCl_3)

2.36 (3H, s); 3.2 (3H, s); 3.9 (2H, t); 4.35 (2H, t); 7.05 (2H, d); 7.2-7.5 (5H, コンプレックス); 7.85 (2H, d); 9.95 (1H, s).

参考例 19

4-[2-(N-メチル-N-(2-(4-メチルチアゾリル))アミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド



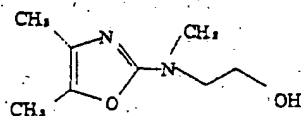
表題化合物を参考例5に記載したのと同様なやり方により2-[N-メチル-N-(2-(4-メチルチアゾリル))アミノ]エタノール(12g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(14.3g)から製造した。

$^1\text{H NMR}$ 4 (CDCl_3)

2.25 (3H, s); 3.2 (3H, s); 3.9 (2H, t); 4.3 (2H, t); 6.1 (1H, s); 7.05 (2H, d); 7.85 (2H, d); 9.95 (1H, s).

参考例20

4-[2-(N-メチル-N-[2-(5-フェニルオキサゾリル)]アミノ)エトキシ]ベン



2-クロロ-4,5-ジメチルオキサゾール(5g)及び2-メチルアミノエタノール(15ml)の溶液を40分間120℃で撹拌した。冷却後油を水(200ml)に加えジクロロメタン(3×200ml)により抽出した。有機抽出物を塩水(2×100ml)により洗い乾燥(MgSO_4)し、ろ過し蒸発乾固してワックス状の固体として表題化合物が得られ、それを精製することなく参考例22で用いた。

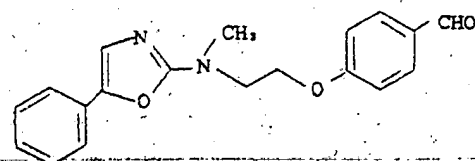
$^1\text{H NMR}$ δ (CDCl_3)

1.95 (3H, s); 2.10 (3H, s); 3.05 (3H, s); 3.5 (2H, t); 3.8 (2H, t); 4.4 (1H, ブロード s, D_2O と交換)。

参考例22

4-[2-(N-メチル-N-[2-(4,5-ジメチルオキサゾリル)]アミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド

ズアルデヒド



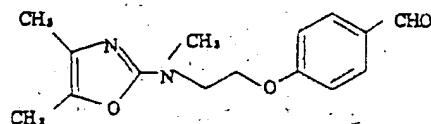
表題化合物を参考例5に記載したのと同様なやり方により2-[N-メチル-N-(2-(5-フェニルオキサゾリル))アミノ]エタノール(9.3g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(7.9g)から製造した。

$^1\text{H NMR}$ δ (CDCl_3)

3.25 (3H, s); 3.85 (2H, t); 4.3 (2H, t); 6.95-7.6 (8H, コンプレックス); 7.8 (2H, d); 9.9 (1H, s)。

参考例21

2-[N-メチル-N-[2-(4,5-ジメチルオキサゾリル)]アミノ]エタノール



窒素の雰囲気下のDMF(60ml)中の2-[N-メチル-N-[2-(4,5-ジメチルオキサゾリル)]アミノ]エタノール(2.7g)の撹拌した溶液に水素化ナトリウム(0.7g; 油中の60%分散物)を一部ずつ加えた。激しい反応が鎮まつた後に4-フルオロベンズアルデヒド(2.9g)を加え反応混合物を16時間80℃に加熱した。冷却後混合物を水(400ml)に加えた。水溶液をジエチルエーテル(3×250ml)により抽出した。有機抽出物を塩水(2×100ml)により洗い乾燥(MgSO_4)し、ろ過し蒸発乾固した。表題化合物をジクロロメタン中1%メタノールのシリカゲルのクロマトグラフィにより抽出して得た。

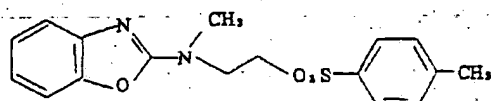
$^1\text{H NMR}$ δ (CDCl_3)

1.95 (3H, s); 2.15 (3H, s); 3.15 (3H, s); 3.8 (2H, t); 4.25 (2H, t); 7.0 (2H, d);

7.9 (2H, d); 10.0 (1H, s).

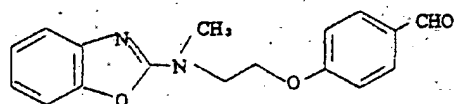
参考例 23

2 - (N - (2 - ベンゾキサゾリル) - N - メチルアミノ) エタノール 4 - トルエンスルホンエステル



4 - トルエンスルホンクロリド (19.0 g) を室温で乾燥ピリジン (100 ml) 中の N - (2 - ベンゾキサゾリル) - N - メチル - アミノエタノール (19.2 g) の溶液に部分的に加えた。混合物を3時間室温で攪拌し水 (500 ml) に加えそしてジクロロメタン (3 × 250 ml) により抽出した。合わせた抽出物を 2 M 塩酸 (3 × 250 ml)、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (250 ml) 及び塩水 (250 ml) により洗い乾燥 (MgSO₄) し伊過し蒸発させた。残留化合物をエタノールによる結晶後純粋なものとして得た。mp 119 ~ 121 °C。

ゾリル) アミノ) エトキシ] ベンズアルデヒド



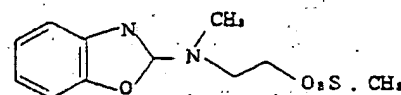
乾燥ジメチルホルムアミド (100 ml) 中の 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (7.32 g) の溶液に窒素下室温で攪拌しつつ水酸化ナトリウム (60% 2.4 g) に一部ずつ加えた。気体の発生が止つたとき乾燥ジメチルホルムアミド中の 2 - (N - メチル - N - (2 - ベンゾキサゾリル) アミノ) エタノール 4 - トルエンスルホンエステル (17.3 g) の溶液を滴下した。混合物を 80 °C に加熱し 1 晩この温度で攪拌した。冷却後溶液を氷冷した水 (1 l) に注ぎ酢酸エチル (3 × 500 ml) により抽出し合わせた抽出物を水酸化ナトリウム溶液 (2 M ; 500 ml) 及び塩水 (500 ml) により洗い乾燥 (MgSO₄) し伊過し蒸発させた。残留化合物 (mp 96 ~ 98 °C) をエタノールによる結晶後純粋なものとして得た。

¹H NMR δ (DMSO - d₆)

2.25 (3H, s); 3.05 (3H, s); 3.75 (2H, t); 4.35 (2H, t); 7.0 - 7.4 (6H, コンプレックス); 7.70 (2H, d).

参考例 24

2 - (N - (2 - ベンゾキサゾリル) - N - メチルアミノ) エタノールメタンスルホンエステル



表題化合物 (mp 97 ~ 8 °C) を参考例 23 で用いたのと同様なやり方により N - (2 - ベンゾキサゾリル) - N - メチルアミノエタノール (19.2 g) 及びメタンスルホンクロリド (11.5 g) から製造した。

¹H NMR δ (CDCl₃)

2.90 (3H, s); 3.25 (3H, s); 3.7 (2H, t); 4.5 (2H, t); 6.90 - 7.4 (4H, コンプレックス).

参考例 25

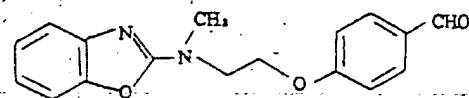
4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ベンゾキサ

¹H NMR δ (DMSO - d₆)

3.25 (3H, s); 3.95 (2H, t); 4.40 (2H, t); 6.90 - 7.40 (6H, コンプレックス); 7.85 (2H, d); 9.90 (1H, s).

参考例 26

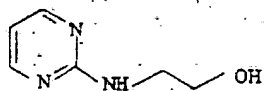
4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ベンゾキサゾリル) アミノ) エトキシ] ベンズアルデヒド



表題化合物を参考例 25 に記載したのと同様なやり方で 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (1.22 g) 及び 2 - (N - メチル - N - (2 - ベンゾキサゾリル) アミノ) エタノールメタンスルホンエステル (2.7 g) から製造した。

参考例 27

2 - (2 - ビリミジニルアミノ) エタノール



2-クロロピリミジン (5 g) 及びエタノールアミン (15 ml) を 140 °C で 2 時間撹拌した。冷却後混合物を水 (200 ml) に加え 16 時間酢酸エチル (500 ml) により連続的に抽出した。有機抽出物を乾燥 (MgSO₄) し、濾過し蒸発乾固した。表題化合物がジクロロメタン中 3 % メタノール中のシリカゲルのクロマトグラフィー後固体 (mp 66 °C) として得られた。

¹H NMR δ (CDCl₃)

3.55 (2H, コンプレックス); 3.8 (2H, t); 4.3 (1H, ブロード s, D₂O と交換); 6.1 (1H, ブロード s, D₂O と交換); 6.55 (1H, t); 8.3 (2H, d).

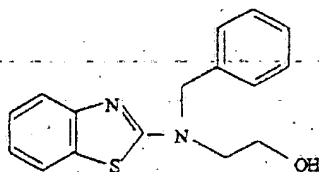
参考例 28

4-〔2-(2-ピリミジニルアミノ)エトキシ〕ベンズアルデヒド

d); 7.8 (2H, d); 8.3 (2H, d); 9.9 (1H, s).

参考例 29

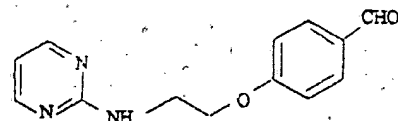
2-(N-(2-ベンゾチアゾリル)-N-ベンジルアミノ)エタノール



2-クロロベンゾチアゾール (13 g) 及び 2-(ベンジルアミノ)エタノール (29 g) を 20 時間 120 °C で密封容器でともに加熱した。冷却後反応混合物を酢酸エチル (200 ml) に溶解し溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 × 100 ml)、水 (3 × 100 ml) 及び塩水 (100 ml) により洗い無水硫酸マグネシウムにより乾燥し蒸発させて表題化合物 (mp 95~96 °C; ジクロロメタン/ヘキサン) を得た。

¹H NMR δ (CDCl₃)

3.8 (4H, m); 4.5 (1H, ブロード s, D₂O との交換);



水素化ナトリウム (1.2 g; 油中 60 % 分散物) を窒素の雰囲気下 DMF (140 ml) 中の 2-(2-ピリミジニルアミノ)エタノール (4 g) の撹拌した溶液に一部ずつ加えた。激しい反応が鎮つた後に 4-フルオロベンズアルデヒド (5.35 g) を加え溶液を 20 時間 80 °C に加熱した。冷却後混合物を水 (500 ml) に加えジエチルエーテル (3 × 300 ml) により抽出した。有機抽出物を塩水 (2 × 200 ml) により洗い乾燥 (MgSO₄) し、濾過し蒸発乾固した。ジクロロメタン中 2 % メタノールのシリカゲルのクロマトグラフィーにより表題化合物が得られそれを精製することなく次の工程に用いた。

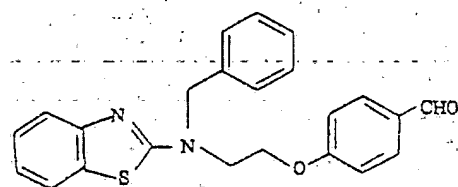
¹H NMR δ (CDCl₃)

3.8 (2H, コンプレックス); 4.2 (2H, t); 5.7 (1H, ブロード s, D₂O との交換); 6.5 (1H, t); 7.0 (2H,

4.7 (2H, s); 6.8-7.7 (9H, コンプレックス).

参考例 30

4-(2-(N-(2-ベンゾチアゾリル)-N-ベンジルアミノ)エトキシ)ベンズアルデヒド



表題化合物を参考例 22 に記載したのと同様なやり方により 2-(N-(2-ベンゾチアゾリル)-N-ベンジルアミノ)エタノール (8.25 g) 及び 4-フルオロベンズアルデヒド (3.6 g) から製造した。

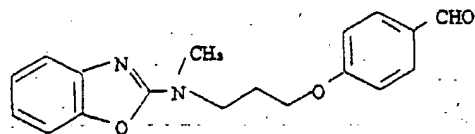
¹H NMR δ (CDCl₃)

4.0 (2H, t); 4.4 (2H, t); 4.9 (2H, s); 6.9-8.0 (13H, コンプレックス); 10.0 (1H, s).

参考例 31

4-[3-(N-メチル-N-(2-ベンゾチアゾリル)-N-ベンジルアミノ)プロポキシ]ベンズアルデヒド

ゾリル)-アミノ)プロポキシ]ベンズアルデヒド



表題化合物を参考例22に記載したのと同様なやり方により3-[(N-(2-ベンゾキサゾリル)-N-メチル)アミノ]プロパン-1-オール(7.5g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(6.78g)から製造した。

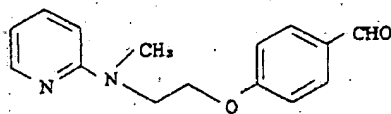
¹H NMR δ (CDCl₃)

2.0-2.4 (2H, コンプレックス); 3.2 (3H, s); 3.75 (2H, t); 4.2 (2H, t); 6.8-7.5 (6H, コンプレックス); 7.8 (2H, d); 9.9 (1H, s).

参考例 32

3-[(N-(2-ベンゾキサゾリル)-N-メチル)アミノ]プロパン-1-オール

アミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド



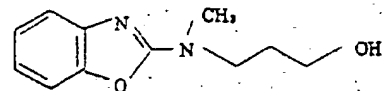
表題化合物を参考例22に記載したのと同様なやり方により2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エタノール(8.9g)及び4-フルオロベンズアルデヒドから製造した。

¹H NMR δ (CDCl₃)

3.2 (3H, s); 3.8 (2H, t); 4.2 (2H, t); 6.4 (2H, t); 6.9 (2H, d); 7.3 (1H, コンプレックス); 7.75 (2H, d); 8.15 (1H, d); 9.9 (1H, s).

実施例 1

5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン



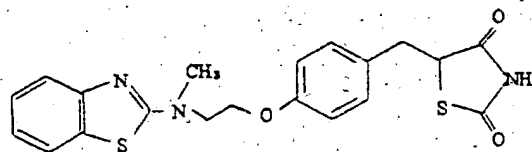
乾燥テトラヒドロフラン(50ml)中の2-クロロベンゾキサゾール(15.36g)を室温で撹拌しつつ乾燥テトラヒドロフラン(130ml)中の3-N-メチルアミノプロパン-1-オール(9.8g)及びトリエチルアミン(20.2g)の混合物に滴下した。1晩室温で撹拌後溶媒を蒸発させた。残液をジクロロメタン(150ml)に溶解し水(3×100ml)、塩水(150ml)により洗い乾燥(MgSO₄)し、ろ過し蒸発させた。表題化合物がジクロロメタン中2.5~3%メタノールのシリカゲルのクロマトグラフィ後油として得られた。

¹H NMR δ (CDCl₃)

1.8-2.1 (2H, コンプレックス); 3.2 (3H, s); 3.5-3.85 (4H, コンプレックス); 4.3 (1H, ブロード s, D₂Oとの交換); 6.8-7.5 (4H, コンプレックス).

参考例 33

4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)



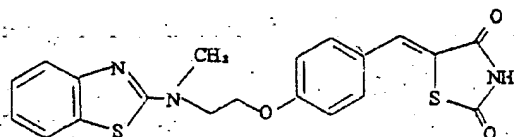
乾燥1,4-ジオキサン(70ml)中の5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン(2g)を、水素の吸収が止むまで外界温度及び大気圧下で木炭(3g)上の10%パラジウムの存在下水素の下で還元した。溶液を硅藻土を通してろ過しフィルターパッドをジオキサンにより充分に洗い合わせたろ液を真空下蒸発乾燥した。表題化合物(mp 167~8℃)がメタノールによる結晶後得られた。

¹H NMR δ (DMSO-d₆)

2.9-3.4 (2H, コンプレックス); 3.25 (3H, s); 3.9 (2H, コンプレックス); 4.25 (2H, コンプレックス); 4.8 (1H, コンプレックス); 6.8-7.75 (8H, コンプレックス); 12.0 (1H, s, D₂Oとの交換).

実施例 2

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ベン
ゾチアゾリル) アミノ) エトキシ] ベンジリデン) -
2.4 - チアゾリジンジオン



触媒量のピペリジニウムアセテートを含むトル
エン (100 ml) 中の 4 - [2 - (N - メチル - N -
(2 - ベンゾチアゾリル) アミノ) エトキシ]
ベンズアルデヒド (1.9 g) 及び 2.4 - チアゾリ
ジンジオン (0.8 g) の溶液を 2 時間ディー・
アンド・スターク装置中で還流下煮沸した。混合
物を冷却し、濾過し、濾過した固体を乾燥して表題化
合物 (mp 219℃) を得た。

^1H NMR δ (DMSO - d_6)

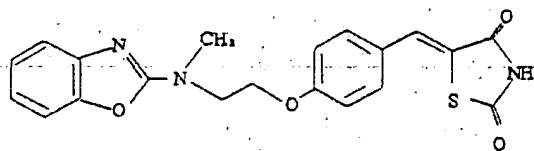
3.2 (3H, s); 3.9 (2H, t); 4.35 (2H, t);
6.8 - 7.7 (10H, コンプレックス)

実施例 3

3.95 (2H, コンプレックス); 4.25 (2H, コンプレッ
クス); 4.5 (1H, コンプレックス); 6.8 - 7.3 (8H, コン
プレックス)

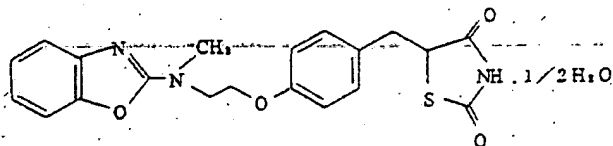
実施例 4

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ベン
ゾチアゾリル) アミノ) エトキシ] ベンジリデン) -
2.4 - チアゾリジンジオン



触媒量のピペリジニウムアセテートを含むトル
エン (100 ml) 中の 4 - [2 - (N - メチル - N -
(2 - ベンゾチアゾリル) アミノ) エトキシ]
ベンズアルデヒド (1.6 g) 及び 2.4 - チアゾリ
ジンジオン (0.63 g) の溶液を 2 時間ディー・
アンド・スターク装置中で還流下煮沸した。混合
物を冷却し、濾過して表題化合物 (mp 227 ~ 9℃)
を得た。

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ベン
ゾチアゾリル) アミノ) エトキシ] ベンジリデン) -
2.4 - チアゾリジンジオン半水和物



乾燥 1.4 - ジオキサン (80 ml) 中の 5 - (4 -
[2 - (N - メチル - N - (2 - ベンゾチアゾリ
ル) アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2.4 -
チアゾリジンジオン (1.5 g) を、水素の吸収が
止むまで外界温度及び大気圧下木炭 (2 g) 上の
10 % パラジウムの存在下水素の下還元した。溶液
を硅藻土を通して濾過し、フィルター・パッドをジ
オキサンにより充分に洗い合わせた溶液を真空中
で蒸発乾燥した。表題化合物 (mp 147 ~ 9℃) を
メタノールによる結晶後得た。

^1H NMR δ (DMSO - d_6 + D_2O)

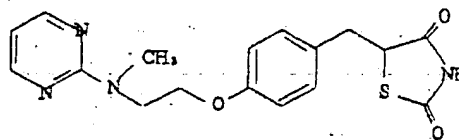
3.1 - 3.5 (2H, コンプレックス); 3.3 (3H, s);

^1H NMR δ (DMSO - d_6)

3.20 (3H, s); 3.90 (2H, t); 4.30 (2H, t);
6.9 - 7.75 (10H, コンプレックス)

実施例 5

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ピリ
ミジニル) アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2.4
- チアゾリジンジオン



乾燥 1.4 - ジオキサン (150 ml) 中の 5 - (4 -
[2 - (N - メチル - N - (2 - ピリジニル)
アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2.4 - チア
ゾリジンジオン (2.4 g) を、水素の吸収が止む
まで木炭 (3 g) 上 10 % パラジウムの存在下水素
により還元した。溶液を硅藻土を通して濾過し、フ
ィルター・パッドをジオキサンにより充分に洗い
合わせた溶液を真空中で蒸発乾燥した。表題化合物

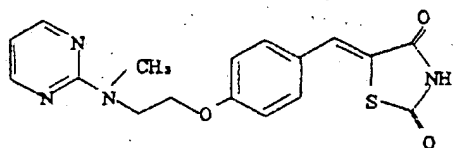
(mp 150~51℃)がメタノールによる結晶後得られた。

^1H NMR δ (DMSO- d_6)

2.9-3.4 (2H, コンプレックス); 3.2 (3H, s); 3.9 (2H, コンプレックス); 4.2 (2H, コンプレックス); 4.9 (1H, コンプレックス); 6.6 (1H, t); 6.9 (2H, d); 7.2 (2H, d); 8.4 (2H, d); 12.0 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

実施例 6

5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリミジニル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン



酸媒量のピペリジニウムアセテートを含むトルエン (100 ml) 中の 4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリミジニル)アミノ)エトキシ]ベン

(1.6 g) をメタノール (50 ml) 及びジオキサソ (50 ml) の混合物に溶解した。マグネシウムの屑りくず (1.5 g) を加え溶液を沸騰が観察されなくなるまで撹拌した。混合物を水 (300 ml) に加え酸性 (2 M HCl) にして溶液として中和し (飽和 NaHCO_3 溶液)、濾過し乾燥した。固体をジオキサソ (100 ml) に溶解しシリカ (20 g) に吸着させ、表題化合物がジクロロメタン中 5% ジオキサソのシリカゲルのクロマトグラフィ後得られた。

^1H NMR δ (DMSO- d_6)

2.05 (3H, s); 2.15 (3H, s); 3.0 (3H, s); 3.0-3.4 (2H, コンプレックス); 3.8 (2H, t); 4.2 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス); 6.9 (2H, d); 7.1 (2H, d); 12.0 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

実施例 8

5-(4-[2-(N-メチル-N-(4,5-ジメチルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン

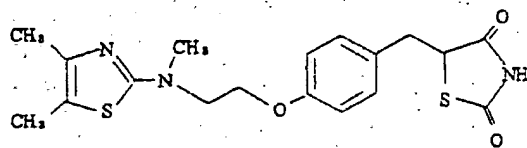
ズアルデヒド (1.7 g) 及び 2,4-チアゾリジンジオン (0.7 g) の溶液を 2 時間ディーン・アンド・スターク装置で逐流下煮沸した。混合物を冷却し濾過して表題化合物 (mp 189~90℃) を得た。

^1H NMR δ (DMSO- d_6 + D_2O)

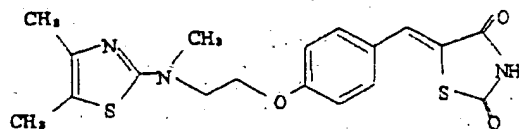
3.2 (3H, s); 3.7-4.4 (4H, コンプレックス); 6.6 (1H, t); 7.1 (2H, d); 7.5 (2H, d); 7.7 (1H, s); 8.4 (2H, d)。

実施例 7

5-(4-[2-(N-メチル-N-(4,5-ジメチルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン



5-(4-[2-(N-メチル-N-(4,5-ジメチルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン



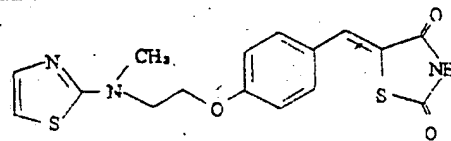
表題化合物 (mp 175℃) を実施例 4 に記載したのと同様なやり方により製造した。

^1H NMR δ (DMSO- d_6)

2.0 (3H, s); 2.1 (3H, s); 3.0 (3H, s); 3.7 (2H, t); 4.25 (2H, t); 7.1 (2H, d); 7.55 (2H, d); 7.75 (1H, s); 12.0 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

実施例 9

5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-チアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン



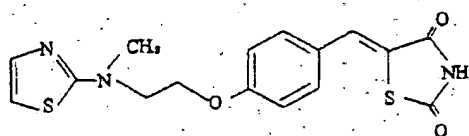
表題化合物 (mp 186℃; MeOH) を実施例 7 に記載したのと同様なやり方により製造した。

^1H NMR δ (DMSO- d_6)

3.0-3.4 (2H, コンプレックス); 3.1 (3H, s); 3.8 (2H, t); 4.2 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス); 6.7-7.3 (6H, コンプレックス); 12.0 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

実施例 10

5 - [4 - (2 - (N - メチル - N - (2 - チアゾリル) アミノ) エトキシ) ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン



表題化合物 (mp 212℃) を実施例 4 に記載したのと同様なやり方により製造した。

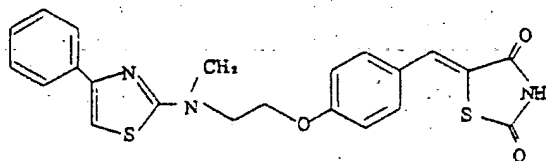
^1H NMR δ (DMSO- d_6)

3.1 (3H, s); 3.85 (2H, t); 4.3 (2H, t);

3.9 (2H, t); 4.25 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス); 6.9 (2H, d); 7.1-7.45 (6H, コンプレックス); 7.85 (2H, d); 12.0 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

実施例 12

5 - [4 - (2 - (N - メチル - N - (2 - (4 - フェニルチアゾリル)) アミノ) エトキシ) ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン



表題化合物 (mp 134℃) を実施例 4 に記載したのと同様なやり方で 4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - (4 - フェニルチアゾリル)) アミノ) エトキシ] ベンズアルデヒド から製造した。

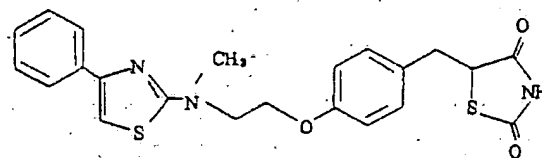
^1H NMR δ (DMSO- d_6)

3.2 (3H, s); 3.9 (2H, t); 4.35 (2H, t); 7.1-7.95 (11H, コンプレックス); 12.0 (1H, ブ

6.75 (1H, d); 7.1-7.3 (3H, コンプレックス); 7.6 (2H, d); 7.75 (1H, s); 12.0 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

実施例 11

5 - [4 - (2 - (N - メチル - N - (2 - (4 - フェニルチアゾリル)) アミノ) エトキシ) ベンジル] - 2,4 - チアゾリジンジオン



表題化合物を 実施例 7 に記載したのと同様なやり方により 5 - [4 - (2 - (N - メチル - N - (2 - (4 - フェニルチアゾリル)) アミノ) エトキシ) ベンジリデン] - 2,4 - チアゾリジンジオン (1.6 g) から 泡 (mp 62~65℃) として得た。

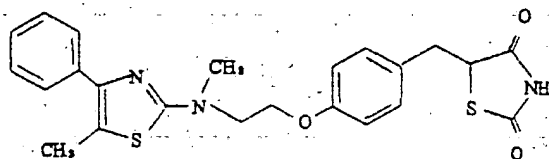
^1H NMR δ (DMSO- d_6)

3.15 (3H, s); 3.0-3.4 (2H, コンプレックス);

- D_2O との交換)。

実施例 13

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 - フェニル - 5 - メチルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンジル) - 2,4 - チアゾリジンジオン



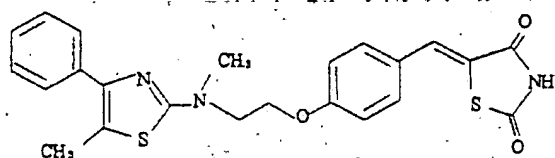
泡 (mp 60~62℃) として得られる表題化合物を 実施例 7 に記載したのと同様なやり方で製造した。

^1H NMR δ (DMSO- d_6)

2.35 (3H, s); 3.1 (3H, s); 3.0-3.4 (2H, コンプレックス); 3.8 (2H, t); 4.2 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス); 6.9 (2H, d); 7.2 (2H, d); 7.25-7.5 (3H, コンプレックス); 7.65 (2H, d); 12.0 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

実施例 14

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 -
- フェニル - 5 - メチルチアゾリル)] アミノ)
エトキシ] ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジン
ジオン



炭素化合物を実施例 4 に記載したのと同様な方法により 4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 - フェニル - 5 - メチルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンズアルデヒドから製造し、精製することなく実施例 13 で用いた。

^1H NMR δ (DMSO- d_6)

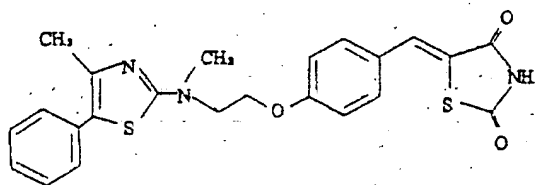
2.4 (3H, s); 3.1 (3H, s); 3.8 (2H, t); 4.35 (2H, t); 7.1 - 7.75 (10H, コンプレックス); 12.0 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

実施例 15

ブロード s, D_2O との交換)。

実施例 16

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 -
- メチル - 5 - フェニルチアゾリル)] アミノ)
エトキシ] ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジン
ジオン

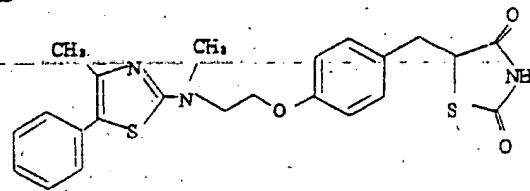


炭素化合物を実施例 4 に記載したのと同様な方法により 4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 - メチル - 5 - フェニルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンズアルデヒドから製造しそして精製することなく実施例 15 で用いた。

^1H NMR δ (DMSO- d_6)

2.3 (3H, s); 2.1 (3H, s); 3.85 (2H, t); 4.35 (2H, t); 7.15 - 7.75 (10H, コンプレックス)

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 -
- メチル - 5 - フェニルチアゾリル)] アミノ)
エトキシ] ベンジル) - 2,4 - チアゾリジンジオ
ン



炭素化合物 (mp 174 $^{\circ}\text{C}$; MeOH) を実施例 7 に記載したのと同様な方法により 5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 - メチル - 5 - フェニルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオンから製造した。

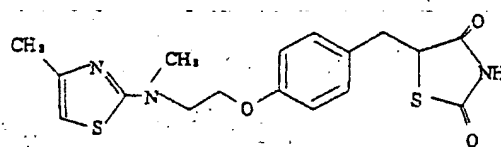
^1H NMR δ (DMSO- d_6)

2.3 (3H, s); 3.0 - 3.4 (2H, コンプレックス); 3.15 (3H, s); 3.85 (2H, t); 4.25 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス); 6.95 (2H, d); 7.2 (2H, d); 7.45 (5H, コンプレックス); 12.0 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

12.0 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

実施例 17

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 -
- メチルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベン
ジル) - 2,4 - チアゾリジンジオン



炭素化合物を実施例 7 に記載したのと同様な方法により 5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 - メチルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオンから得 (mp 121 $^{\circ}\text{C}$) として得た。

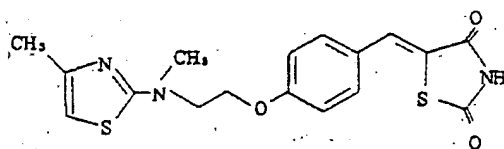
^1H NMR δ (DMSO- d_6)

2.1 (3H, s); 3.0 - 3.4 (2H, コンプレックス); 3.1 (3H, s); 3.75 (2H, t); 4.15 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス); 6.3 (1H, s); 6.9 (2H, d); 7.2 (2H, d); 12.0 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

D₂Oとの交換)。

実施例 18

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 -
- メチルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベン
ジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン



表題化合物を実施例 5 に記載したのと同様なやり方により 5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 - メチルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンズアルデヒドから製造し、そして精製することなく実施例 17 で用いた。

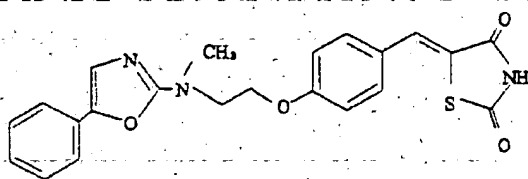
¹H NMR δ (DMSO - d₆)

2.1 (3H, s); 3.1 (3H, s); 3.85 (2H, d);
4.3 (2H, d); 6.3 (1H, s); 7.15 (2H, d);
7.6 (2H, d); 7.75 (1H, s); 1.2.0 (1H, ブロード s, D₂Oとの交換)。

の交換)。

実施例 20

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (5 -
- フエニルオキサゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン



表題化合物 (mp 191℃) を実施例 4 に記載したのと同様なやり方により 4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (5 - フエニルオキサゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンズアルデヒドから製造した。

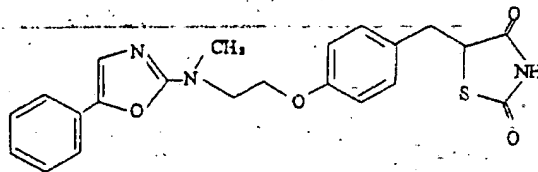
¹H NMR δ (DMSO - d₆)

3.2 (3H, s); 3.8 (2H, t); 4.35 (2H, t);
7.1 - 7.7 (10H, コンプレックス); 7.8 (1H, s);
1.2.0 (1H, ブロード s, D₂Oとの交換)。

実施例 21

実施例 19

5 - [4 - (2 - (N - メチル - N - [2 - (5 -
- フエニルオキサゾリル)] アミノ) エトキシ)
ベンジル] - 2,4 - チアゾリジンジオン

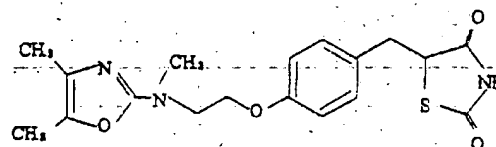


表題化合物 (mp 200℃, MeOH) を実施例 7 に記載したのと同様なやり方により 5 - [4 - (2 - (N - メチル - N - [2 - (5 - フエニルオキサゾリル)] アミノ) エトキシ) ベンジリデン] - 2,4 - チアゾリジンジオンから製造した。

¹H NMR δ (DMSO - d₆)

3.0 - 3.4 (2H, コンプレックス); 3.15 (3H, s);
3.8 (2H, t); 4.2 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス); 6.9 (2H, d); 7.1 - 7.4 (6H, コンプレックス); 7.5 (2H, d); 1.2.0 (1H, ブロード s, D₂Oと

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4,5 - ジメチルオキサゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンジル) - 2,4 - チアゾリジンジオン



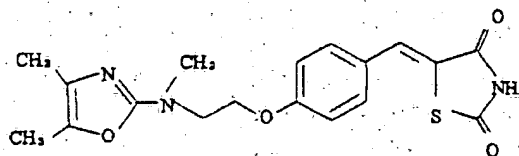
乾燥 1,4 - ジオキササン (100 ml) 中の 5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4,5 - ジメチルオキサゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン (1.2 g) を、水素の吸収が止るまで木炭 (2.5 g) 上 10% ベラジウム の存在下 水素により還元した。溶液を硅藻土を通して戸過しフィルター・パッドをジオキササンにより充分に洗い合わせた戸液を真空下蒸発乾燥した。表題化合物をジクロロメタン中 1% メタノールのシリカゲルのクロマトグラフィー法 (mp 53 - 54℃) として得た。

¹H NMR δ (DMSO - d₆)

1.85 (3H, s); 2.05 (3H, s); 3.0 (3H, s);
3.0-3.4 (2H, コンプレックス); 3.65 (2H, t);
4.1 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス); 6.85
(2H, d); 7.15 (2H, d); 12.0 (1H, ブロード s,
D₂O との交換).

実施例 22

5 - [4 - [2 - (N - メチル - N - [2 -
(4,5 - ジメチルオキサゾリル)] アミノ) エト
キシ] ベンジリデン] - 2,4 - チアゾリジンジ
オン



表題化合物 (149℃で軟化) を実施例 4 に記載
したと同様なやり方により製造した。

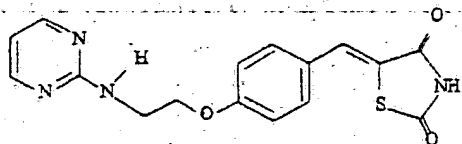
¹H NMR δ (DMSO-d₆)

1.85 (3H, s); 2.05 (3H, s); 3.0 (3H, s);
3.7 (2H, t); 4.25 (2H, t); 7.1 (2H, d);

3.0-3.4 (2H, コンプレックス); 3.65 (2H, コンプレ
ックス); 4.1 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス);
6.6 (1H, t); 6.85 (2H, d); 7.15 (2H, d);
7.25 (1H, t, D₂O との交換); 8.3 (2H, d); 12.0
(1H, ブロード s, D₂O との交換).

実施例 24

5 - [4 - (2 - (2 - ピリミジニルアミノ) エ
トキシ) ベンジリデン] - 2,4 - チアゾリジンジ
オン



表題化合物 (mp 234℃) を実施例 6 に記載した
と同様なやり方により 4 - [2 - (2 - ピリミ
ジニルアミノ) エトキシ] ベンズアルデヒド及び
2,4 - チアゾリジンジオンから得た。

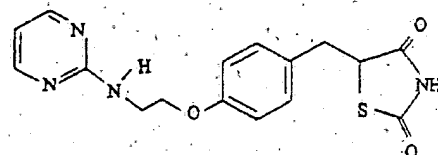
¹H NMR δ (DMSO-d₆)

3.65 (2H, コンプレックス); 4.2 (2H, t); 6.6 (1

7.5 (2H, d); 7.75 (1H, s); 12.0 (1H, ブロ
ード s, D₂O との交換).

実施例 23

5 - [4 - (2 - (2 - ピリミジニルアミノ) エ
トキシ) ベンジル] - 2,4 - チアゾリジンジ
オン



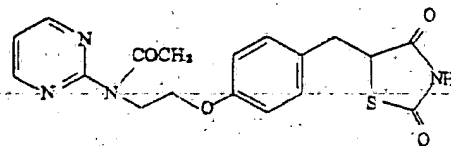
DMF (70 ml) 中の 5 - [4 - (2 - (2 - ピリ
ミジニルアミノ) エトキシ) ベンジリデン] -
2,4 - チアゾリジンジオン (3 g) 及び木炭 (9
g) 上 10 多パラジウムの混合物を、水素の吸収が
止むまで約 14 kg/cm² (200 psi) の圧力の水素の
下で撹拌した。混合物を硅藻土を通して伊通レ
イター・パッドを DMF により充分に洗った。合
わせた伊液を蒸発乾固し表題化合物 (mp 173℃)
をメタノールによる再結晶後得た。

¹H NMR δ (DMSO-d₆)

H, t); 7.0-7.6 (5H, コンプレックス, 1 個のプロトン
が D₂O により変化); 7.7 (1H, s); 8.3 (2H, d);
12.0 (1H, ブロード s, D₂O との交換).

実施例 25

5 - [4 - [2 - (N - アセチル - N - (2 - ピ
リミジニル) アミノ) エトキシ] ベンジル] -
2,4 - チアゾリジンジオン



無水酢酸 (15 ml) 及び 1,4 - ジオキサン (5 ml)
中の 5 - [4 - (2 - (2 - ピリミジニルアミノ)
エトキシ) ベンジル] - 2,4 - チアゾリジンジ
オン (800 ㎎) の撹拌した溶液を 3 時間還流下煮沸
した。冷却後混合物を水 (300 ml) に加え中和
(重炭酸ナトリウム) しジクロロメタン (3 ×
200 ml) により抽出した。有機抽出物を塩水
(100 ml) により洗い乾燥 (MgSO₄) し伊通し蒸

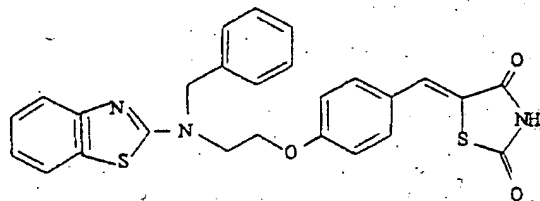
発現した。残存した油をジクロロメタンのシリカゲルのクロマトグラフィーにかけて表題化合物 (mp. 137°C) を得た。

^1H NMR δ (DMSO- d_6)

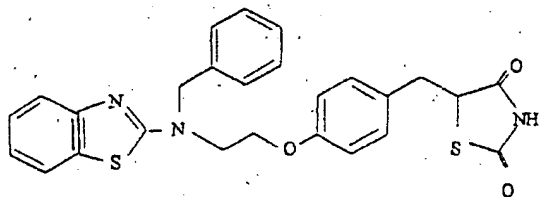
2.3 (3H, s); 2.9-3.4 (2H, コンプレックス); 4.15 (2H, t); 4.35 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス); 6.7 (2H, d); 7.1 (2H, d); 7.35 (1H, t); 8.8 (2H, d); 12.0 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

実施例 26

5-(4-(2-(N-(2-ベンゾチアゾリル)-N-ベンジルアミノ)エトキシ)ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン



4-(2-(N-(2-ベンゾチアゾリル)-



ジオキサソ (150 ml) 中の 5-(4-(2-(N-(2-ベンゾチアゾリル)-N-ベンジルアミノ)エトキシ)ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン (2.4 g) を室温且大気圧で 3 時間 10% パラジウム、木炭 (4.8 g) の存在下水素化した。さらに触媒 (2.4 g) を加え水素化を合計 20 時間続けた。混合物を硅藻土を通して濾過し溶媒を蒸発させた。残渣を溶解液として 3% メタノール・ジクロロメタンを用いるシリカゲルのクロマトグラフィーにかけて油 (78°C で崩壊した) として表題化合物を得た。

^1H NMR δ (CDCl $_3$)

3.1 (1H, dd); 3.4 (1H, dd); 4.0 (2H, t); 4.25 (2H, t); 4.5 (1H, dd); 4.9 (2H, s);

N-ベンジルアミノ)エトキシ)ベンズアルデヒド (3 g) 及び 2,4-チアゾリジンジオン (1 g) をピペリジン (0.2 ml) 及び安息香酸 (0.2 g) を含むトルエン (200 ml) に溶解しデイン・アンド・スターク装置で 4 時間回流加熱した。冷却後溶液をその容積の 50% に真空下濃縮しそして結晶した表題化合物を濾過により集め減圧下乾燥した (mp 185~186°C)。それを精製することなく実施例 27 で用いた。

^1H NMR δ (DMSO- d_6)

4.0 (2H, t); 4.4 (2H, t); 4.9 (2H, s); 7.1-7.9 (14H, コンプレックス); 12-13 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

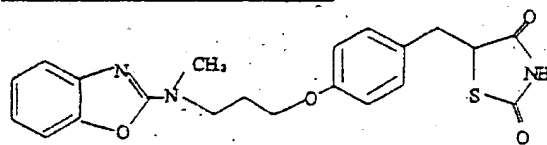
実施例 27

5-(4-(2-(N-(2-ベンゾチアゾリル)-N-ベンジルアミノ)エトキシ)ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン

6.8-7.6 (13H, m); 8.3 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

実施例 28

5-(4-[3-(N-メチル-N-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ)プロポキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン



表題化合物 (mp 171~3°C; エタノール) を実施例 1 に記載したのと同様なやり方により 5-(4-[3-(N-メチル-N-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ)プロポキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオンから製造した。

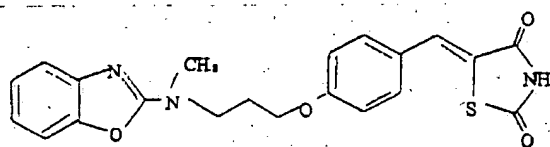
^1H NMR δ (DMSO- d_6)

2.0-2.35 (2H, コンプレックス); 2.9-3.6 (2H, コンプレックス); 3.2 (3H, s); 3.7 (2H, t); 4.2 (2H, t); 4.9 (1H, コンプレックス); 6.8-7.4 (8H, コンプレックス); 12-12.5 (1H, ブロード s,

D₂Oとの交換)。

実施例 29

5-(4-[3-(N-メチル-N-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ)プロポキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン

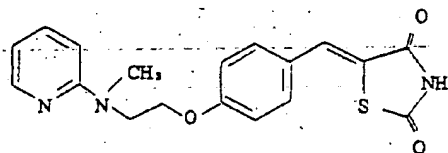


表題化合物 (mp 202~204℃) を実施例 4 に記載したのと同様なやり方により 4-[3-(N-メチル-N-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ)プロポキシ]ベンズアルデヒド (5.3 g) 及び 2,4-チアゾリジンジオン (2.2 g) から製造した。

¹H NMR δ (DMSO-d₆)
2.0-2.35 (2H, コンプレックス); 3.15 (3H, s); 3.7 (2H, t); 4.2 (2H, t); 7.0-7.7 (8H, コンプレックス); 7.8 (1H, s); 11.20 (1H, ブロード s, D₂Oとの交換)。

実施例 31

5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン



表題化合物 (mp 177~9℃) を実施例 4 に記載したのと同様なやり方により 4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド (3.2 g) 及び 2,4-チアゾリジンジオン (1.1 g) から得た。

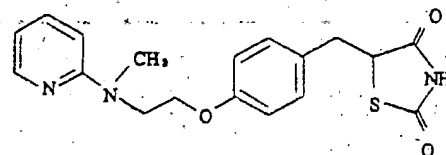
¹H NMR δ (DMSO-D₂O)
3.1 (3H, s); 3.9 (2H, t); 4.2 (2H, t); 6.4-7.5 (7H, コンプレックス); 7.7 (1H, s); 8.1 (1H, d)。

化合物の有効性の立証

肥満マウス、経口グルコース耐性テスト

実施例 30

5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン



表題化合物 (mp 153~5℃, MeOH) を実施例 1 に記載したのと同様なやり方により 5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオンから得た。

¹H NMR δ (DMSO-d₆)
2.9-3.4 (2H, コンプレックス); 3.1 (3H, s); 3.9 (2H, t); 4.15 (2H, t); 4.8 (1H, コンプレックス); 6.5-6.85 (2H, コンプレックス); 6.8 (2H, d); 7.2 (2H, d); 7.5 (1H, コンプレックス); 8.1 (1H, d); 12.05 (1H, ブロード s, D₂Oとの交換)。

C 57 bl/6 肥満 (ob / ob) マウスに粉末状のオキシイド飼料を与えた。少くとも1週間後マウスに粉末状のオキシイド飼料を続けるか又はテスト化合物を含む粉末状のオキシイド飼料を与えた。補足された飼料投与8日後にすべてのマウスをグルコースの経口負荷 (3-g/100g) を受ける5時間前に絶食させた。グルコース分析のための血液サンプルをグルコース投与0, 4.5, 9.0及び135分後に採取し、テスト化合物処置群が対照群と比較される血糖曲線下の面積の低下率として結果を次に示す。7匹のマウスを各処置に用いた。

実施例 No.	飼料中の量 (μモル/飼料)	血糖血縁下の 面積の低下%
1	100	51
2	300	30
3	10	39
4	300	30
5	100	40
7	50	47
9	100	58
11	100	34
13	100	37
15	100	39
17	100	34
19	30	22
21	30	33
24	30	15
25	30	19
27	300	56
29	300	32

毒性

前述のすべてのテストにおいて本発明のすべての化合物について毒性学上の作用は示されなかった。

代理人 弁護士 秋 沢 敏 光
他 1 名

第1頁の続き

⑤Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

C 07 D 213/74
277/82
417/12

2 1 3
2 3 9
2 6 3

6971-4C
7431-4C
6761-4C
6761-4C
6761-4C
6529-4C
7624-4C
7624-4C

// C. 07 D 239/42
263/48
263/58

自発手続補正書

昭和63年10月13日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

特願号 63-221205号

2. 発明の名称

新規化合物、その製法及びそれを含む医薬組成物

3. 補正をする者

事件との関係 出 願 人

住 所 イギリス国、ミドルセックス州、ブレントフォード、グ
レートウエストロード、ビーチャムハウス(番地なし)

名 称 ビーチャム・グループ・ビーエルシー

4. 代 理 人

居 所 東京都中央区日本橋兜町12番1号 太洋ビル

電話(666) 6563

氏 名 (5792) 弁護士 秋 沢 政 光

5. 補正により増加する発明の数

なし

6. 補正の対象 明 細 書

7. 補正の内容 別紙の通り手書明細書のタイプ写
(内容に変更なし)

力 送

